

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-503304

(43) 公表日 平成9年(1997)3月31日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

G 0 1 N 1/30  
35/10

識別記号

庁内整理番号

0271-2 J  
0271-2 J

F I

G 0 1 N 1/30  
35/06

A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願平7-510911  
(86) (22) 出願日 平成6年(1994)9月29日  
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)3月29日  
(86) 国際出願番号 PCT/US94/11090  
(87) 国際公開番号 WO95/10035  
(87) 国際公開日 平成7年(1995)4月13日  
(31) 優先権主張番号 08/129, 243  
(32) 優先日 1993年9月29日  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), JP

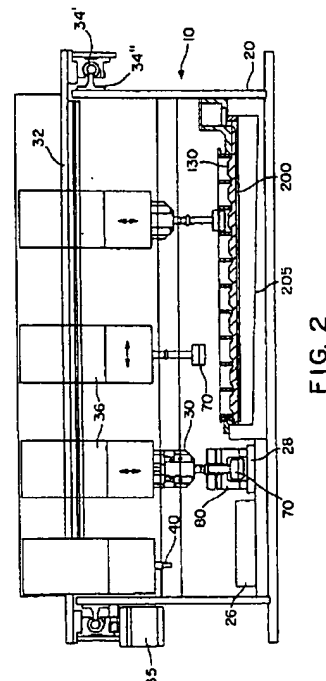
(71) 出願人 バイオジェニックス ラボラトリーズ  
アメリカ合衆国 94583 カリフォルニア  
州 サン ラモン, ノリス キャニオン  
ロード 4600番地  
(72) 発明者 ツング, ケン  
アメリカ合衆国 94538 カリフォルニア  
州 フレモント, アリソン テラス 4018  
番地  
(72) 発明者 ウォング, ワイ, ブン  
アメリカ合衆国 94556 カリフォルニア  
州 フレモント, ノーサンパーランド テ  
ラス 3818番地  
(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動着色装置および方法

(57) 【要約】

支持枠組と、支持枠組に装着され3次元方向に移動可能なアームと、アームを移動させる手段と、アーム上に配置された中空チップヘッドと、中空チップヘッドに正または負のガス圧を交互に加える手段と、出口スリットをもち、アームを事前選択した分だけ移動させると中空チップヘッドに取り外し可能に装着される洗浄/吹込みチップと、枠組上の第1固定位置における洗浄/吹込みチップホルダーと、試薬供給チップを保持する枠組上に第2の固定位置にある試薬供給チップホルダーと、アームを事前選択した分だけ移動させると中空チップヘッドに取り外し可能に装着される試薬供給チップと、枠組上の第3固定位置にある試薬コンテナホルダーと、枠組上の第4固定位置にあり、顕微鏡スライドを取り外し可能に装着できる顕微鏡スライドホルダーと、前記の位置間のアームの移動を制御する制御手段とを含み、チップヘッドが、制御手段の制御下でアームの移動に応じて洗浄/吹込みチップまたは試薬供給チップをとりあげて、前記の位置の1つ以上に移動して、試薬コンテナの試薬をピックアップしたりスライド上の試薬を放出したり、ス



【特許請求の範囲】

1. 支持枠組と、  
前記枠組に接続された3次元に可動なアームと、  
前記アームを移動させる手段と、  
前記アームに配置された中空チップヘッドと、  
正または負のガス圧を前記中空チップヘッドに交互に加える手段と、  
顕微鏡スライドガラスの幅とほぼ同じ長さの出口スリットをもち、前記アームの予め選択された運動によって前記中空チップヘッドに取り外し可能に装着される洗浄／吹込みチップと、前記枠組の第1固定位置にある洗浄／吹込みホルダーと、  
前記枠組の第2固定位置にあり、試薬供給チップを保持し、前記アームの予め選択された運動によって前記中空チップヘッドに取り外し可能に装着されるようになっている洗浄／吹込みチップホルダーと、  
前記枠組の第3固定位置にある試薬コンテナホルダーと、  
前記枠組の第4固定位置にあり、前記顕微鏡スライドガラスを取り外し可能に装着するようになっている顕微鏡コンテナホルダーと、  
前記位置間での前記アームの移動を制御する制御手段と、を含み、  
前記チップヘッドが前記制御手段の制御下での前記アームの移動に応じて前記洗浄／吹込みチップまたは前記試薬供給チップをピックアップして、前記位置の1つ以上の位置に移動して前記試薬コンテナの試薬をとりあげて、前記スライド上に前記試薬を供給したり、前記スライド上に前記洗浄／吹込みチップをガスまたは液体を供給したりすることを特徴とする自動化着色装置。
2. 前記支持枠組が前記の位置すべてを内部空間に含むキャビネットを含む請求項1に記載の装置。
3. 前記キャビネットが閉鎖可能なアクセスポートを備えている請求項1に記載の装置。
4. 前記アームがそれぞれ独立したX、YおよびZトラックに沿って移動して、前記チップヘッドを3つの垂直に交差する方向に独立に移動させる請求項1に記載の装置。

5. 前記アームが、前記アームを移動させる前記手段に電力が供給されていない場合に固定位置に留まる請求項1に記載の装置。
6. 前記XおよびYトラックは、前記装置が通常の動作配置にある場合に前記装置の水平面を向いている請求項1に記載の装置。
7. 前記装置は前記中空チップヘッドとの間で選択的に液体を連通する液体貯蔵部をさらに含む請求項1に記載の装置。
8. ガス圧を加える前記手段が圧縮ガス貯蔵部またはコンプレッサを含む請求項1に記載の装置。
9. ガス圧を加える前記手段が、前記チップヘッドを介して一定量のガスを引き込んだり放出でき、前記一定量は前記制御手段により選択可能であって前記中空チップヘッドに取付けられた試薬供給チップとの間で測定された液体を引き込んだり放出したりする請求項1に記載の装置。
10. ガス圧を加える前記手段が、液体貯蔵部と前記中空チップヘッドの間の液体供給ラインの中の液体を制御する可動ピストンを含む請求項9に記載の装置。
11. ガス圧を加える前記手段が、圧縮ガス貯蔵部またはコンプレッサと、前記可動ピストンと、前記貯蔵部またはピストンを交互に選択して前記チップヘッドを介してガスを引き込んだり放出したりする手段とを含む請求項10に記載の装置。
12. 前記洗浄／吹込みチップはプレスばめにより前記中空チップヘッドに取付けられる請求項1に記載の装置。
13. 前記洗浄／吹込みチップホルダーは、前記チップヘッドが前記アームにより前記洗浄／吹込みチップに押しつけられ前記チップヘッドが前記ホルダーに関して第1の方向に前記ホルダーから取り出される場合に、前記ホルダーから前記洗浄／吹込みチップを離すようになっている請求項12に記載の装置。
14. 前記洗浄／吹込みチップホルダーは、前記チップヘッド上の前記洗浄／吹込みチップが前記洗浄／吹込みチップホルダーに挿入されて前記チップヘッドが前記ホルダーに関して第2の方向に前記ホルダーから取り出される場合に、前記チップヘッドから前記洗浄／吹込みチップを取り外すようになっている請求項12に記載の装置。

15. 前記試薬供給チップホルダーは、使い捨てチップのコンテナを保持するようになっており、前記チップは前記チップヘッドがアクセスできるように固定方向に並べられて前記コンテナに保持されている請求項1に記載の装置。
16. 前記枠組の固定位置において試薬コンテナ用の1つ以上の追加ホルダーをさらに含む請求項1に記載の装置。
17. 前記装置は、前記第4の位置に顕微鏡スライドガラス用のヒーターをさらに含む請求項1に記載の装置。
18. 前記装置は、前記第4の位置に固定配列に複数の顕微鏡スライドガラスを保持するようになっている取り外し可能な顕微鏡トレイをさらに含む請求項1に記載の装置。
19. 前記トレイは、顕微鏡スライドガラス用のウエルを含み、前記ウエルの底は部分的に開放している請求項18に記載の装置。
20. 前記装置が顕微鏡スライド加熱面をさらに含み、顕微鏡スライドガラスを備えている前記トレイが前記顕微鏡スライドガラスホルダーに挿入されると、前記顕微鏡スライドガラスが前記ウエルの部分的に開放した底を介して前記加熱表面に接触する請求項19に記載の装置。
21. 前記加熱表面の個々の部分は、前記制御手段により制御されて、各部分に異なる温度を与える請求項20に記載の装置。
22. 前記制御手段がプログラマブルコンピュータを含む請求項1に記載の装置。
23. 前記洗浄／吹込みチップが前記顕微鏡スライドガラス上を水平方向に移動している間に、前記制御手段によりガスが前記洗浄／吹込みチップを通して吹き飛ばされる請求項1に記載の装置。
24. 前記制御手段により、前記チップヘッド上の試薬チップが転送のために前記コンテナから一定量の前記試薬を引き出し保持し、前記チップヘッドが前記顕微鏡スライドホルダーの顕微鏡スライドガラス上方の位置に移動させ、前記試薬チップが前記顕微鏡スライドガラス上に一定量の前記試薬を放出する請求項1に記載の装置。
25. 顕微鏡スライドガラスに水溶性試薬を供給する方法であって、

前記スライドの水平方向上面に薄水膜を供給する工程と、  
前記スライドが乾いているときに前記試薬を完全に覆うのには不十分なパターンで前記薄水膜に前記試薬を供給し、前記試薬は前記薄水膜を介して前記表面のほぼ全体に達する工程とからなることを特徴とする方法。

26. 前記薄水膜の容量が1平方センチメートル当たり0.13から1.7マイクロリットルである、請求項25に記載の方法。

27. 前記水には、溶解または懸濁した非水性要素が含まれている請求項25に記載の方法。

28. 前記水には表面活性剤が含まれている請求項27に記載の方法。

29. 前記水にはさらに緩衝剤が含まれている請求項28に記載の方法。

30. 顕微鏡スライドガラス上の組織を着色する方法であって、  
前記組織を保持している前記顕微鏡スライドガラスの水平面に過剰な水を供給する工程と、スリットが前記水平面近くをその面を横切るように水平方向に移動しながら、前記スリットを介して前記水平面上にガスを吹きかけて、前記面上に薄水膜を残すように前記スライドガラスから水を取り除く工程と、  
前記試薬が前記薄水膜を通して拡散できるような流線でまたは間欠的に前記表面が乾いているときに前記表面を完全に覆うのには不十分なパターンで前記水平面に試薬を供給する工程と、  
前記試薬が前記表面上の前記組織を着色する工程と、  
から成ることを特徴とする方法。

31. 自動化着色装置用の洗浄／吹込みチップであって、  
内部に空隙のある中空体部材と、  
前記内部空隙と前記チップを囲む外部環境の間で流体を連通させ、顕微鏡スライドガラスの幅とほぼ同じ長さの線形出口スリットと、  
前記装置のチップヘッドに前記中空体部材を取り外し可能に装着し、前記チップヘッドを介してガスまたは液体を供給するように前記内部空隙に接触できる手段とから成ることを特徴とするチップ。

32. 前記中空体部材は、少なくとも2つの取り外し可能な部分から形成され、前記部分を取り外して前記内部空隙にアクセスできる請求項31に記載のチップ

。 33. 前記中空体部材を取り外し可能に装着する前記手段は、前記内部空隙と連通し、前記チップヘッドにプレスはめすることで接続される中空チューブを含む請求項31に記載のチップ。

## 【発明の詳細な説明】

### 自動着色装置および方法

未着色の細胞や組織の標本を顕微鏡で検査する場合しばしば、個々の細胞と細胞間質の間または個々の細胞の要素間のコントラストが足りないことがある。この欠点を緩和するために、1世紀以上にわたって組織を顕微鏡で検査する際には細胞自体や細胞の要素を異なる色に着色してきた。

組織標本をのせたスライドガラスを作成する方法のために（こうした標本の一例としては、Elias, J., による「免疫組織病理学史：診断の実践的方法（Immunohistopathology: A practical Approach to Diagnosis）」ASCO出版、1990年、第3－4頁を参照）、顕微鏡スライドガラス（以下単にスライドまたは顕微鏡スライドと呼ぶ）上の組織サンプルの大きさ及び／又は位置は、スライドガラス上の比較的広い範囲内でかなりばらつきが起こる。スライドガラス上の正しい位置を着色し、適切な回数かつ量でリンスと他の操作工程を実行するために、最近まで、こうした着色はすべて手作業で行われていた。しかし、当然のことながら、数多くの組織標本を検査する現代の研究所では着色処理の自動化が望まれていた。したがって、顕微鏡のスライドガラス上の組織標本の着色を自動化する装置を多くのメーカーが開発してきた。

たとえば、米国特許第4985206号には、顕微鏡スライドガラス上にのせられた組織の薄切片への着色試薬の供給を自動化する装置と処理過程が記載してある。この装置と方法では、液体を注入する毛細管の表面を囲むように顕微鏡スライドガラスに組み込まれた水路画定要素が使用されている。液体は毛細管内に連続して注入され、新しい液体を注入すると古い液体は放出される。複数の顕微鏡スライドガラスと特殊なカバーからなる複数の組立体が液体の自動注入装置上のラックに置かれている。

Ventana 320（登録商標）と呼ばれるさらに他の自動免疫着色装置がアリゾナ州ツーソンのヴェンタナ医療システム社（Ventana Medical Systems, Inc.）により製造されている。この装置は、試薬を加える前にリキッドカバース

リップ（Liquid Coverslip（登録商標））として知られている液体を各スライド

に供給する。リキッドカバースリップ（登録商標）は、水よりも密度の小さい非水性物質である。水にとかした試薬を顕微鏡スライドにつけると、その試薬はリキッドカバースリップ（登録商標）の底に沈み、スライドの表面上を広がる。試薬や洗浄液体を供給する放散ヘッドの下で回転する回転式スライドトレイ上にスライドが並べられている。

Leicaにより、ユング組織着色免疫グロブリン（Jung Histostainer Ig）（登録商標）として知られている自動着色装置が製造されている。これは、別の型の回転式スライドトレイ装置であるが、組織片上に液体を一滴ずつ落とすのではなくスプレーにより試薬が供給される。この装置は、単一軸に沿って移動可能な永久試薬スプレーヘッドを備えており、スライドがヘッドの下に位置に回ってくると回転トレイ上に置かれたスライドに向けてスプレーをかけるようになっている。試薬が多すぎれば、永久クリーニングノズルにより取り除く。このノズルは、試薬インキュベーション過程の終わりにスライド上の圧力面に空気を吹きかけて、過剰な試薬を除去する。

上記の装置はどれも、こうした自動化装置における相反する目的を解決するよう意図されている。たとえば、試薬がスライドを完全に覆うことが保証される限りは、高価なまたは毒性の試薬、特に免疫着色（たとえば、生物起源の抗体や他の試薬）の使用量はできるだけ少ないのが望ましい。しかし、上記の最後に参照したスプレー動作は、試薬を過剰に使用するので、過剰な部分を取り除かなければ満足のいく被覆量を得られない。他の技術では、試薬が適切に供給されるように手作業によるカバーの載置や試薬の追加など追加操作工程が必要とされる。追加操作を必要とすることなく通常の顕微鏡スライドを使用できて、追加操作および処置工程で過剰な試薬や有機液体を使用する必要のない自動化装置が望まれている。したがって、複数のスライドを一括動作でそれぞれ別々に取り扱うことができ、試薬を効率よく使用できる自動化処理手順の開発が必要とされている。

こうした目的を達成するために、支持枠組と、支持枠組に取付けられた3次元方向に動作可能なアームと、アームを動かす手段と、アーム上に置かれた中空チップヘッド、中空チップヘッドに正または負のガス圧を交互に加える手段と、顕



微鏡スライドの幅にほぼ等しい出口スリットを備え、アームが事前に設定された分移動すると中空チップヘッドに取付けられる装着自在の洗浄／吹込みチップと、枠組上の第1固定位置における洗浄／吹込みチップホルダーと、アームが事前を選択しただけ動く中空チップヘッドに装着自在に接続される、試薬供給チップを保持する枠組上の第2の固定位置における試薬付与チップホルダーと、枠組上の第3の固定位置における試薬コンテナホルダーと、顕微鏡スライドが装着自在である、枠組上の第4固定位置における顕微鏡スライドホルダーとを含み、チップヘッドは1つまたは複数の位置に移動して、制御手段の制御下でアームの移動に応じて洗浄／吹込みチップまたは試薬付与チップをとりあげて、試薬コンテナの試薬を吸い込むか、スライド上にスライドに試薬を供給するか、または洗浄／吹込みチップを介してスライド上に気体又は液体を供給する、自動着色装置を提供する。

本発明は、上記装置によりスライド上の組織に着色するように特別に設計された装置のさまざまな部分構成要素も提供する。主要な構成要素は、内部に空洞をもつ中空体部材と、チップが使用されるスライドの幅とほぼ同じ長さを持ち、内部の空洞とチップをかこむ外部環境の間で液体を連通させる線上出口スリットと、本発明の装置において中空チップに中空体部材を取り外し可能に取付け、チップヘッドを介して送られた気体または液体の内部空洞にアクセスする手段とを含む洗浄／吹込みヘッドである。

さらに、上記装置は、各スライドの（機器にとっては）未知の位置の組織標本に着色する技術を実行する。この技術は、本発明の装置に特有でなく他の自動化装置や手動操作に適用可能である。この方法は、薄い水膜をスライドの水平方向上部表面に供給する工程と、スライドが乾燥しているときにはスライドを完全に覆うには不十分なパターンで水溶性着色試薬を薄い水膜に供給する工程とから成り、試薬は薄水膜を介して拡散し、最少量の試薬で組織が位置するスライド表面のほぼ全体に到達する。

本装置は、最初にその動作に沿って説明され、その後、その装置と様々な構成部品が本明細書の一部を形成する図面を参照して詳細に説明される。

本発明の装置は、3次元方向に移動可能なアームが装着された支持枠組を備え

ている。アームを移動させるモータまたは他の手段は、枠組上または枠組内の様々な作動位置間におけるアームの移動プログラムを実行可能なコンピュータまたは他の電子コントローラの制御下にある。中空チップヘッドは、液体または気体がチップヘッドを介して供給や回収できるようにアーム上に置かれており、以下に説明される様々な作業動作を実行する。本発明の実施例の中には、アームが、様々な機能をもつ多様な永久接続型チップまたは同時にアームに置かれた多様な使い捨てチップをもつよう構成されているものもある。しかし、本発明の好ましい実施例の中には、様々な機能をもつチップが接続された単一の中空チップヘッドを備えるものもある。最も好ましい実施例では、チップヘッドが、こうしたチップを支給する標準コンテナ（一例として、カリフォルニア州、サラトガ（Saratoga）にあるE & Kサイエンティフィックプロダクツ（E&K Scientific Products）のカタログ第3510-R）から使い捨てプラスチック製ピペットチップを取り出すよう配置されている。こうした使い捨てピペットチップは、現在、ピペット本体の端部に圧力を加えることでピペットを中空チップに手作業で挿入できるようにチップの基部をコンテナに入れた状態で販売されている。コンテナ内のチップは、個々のチップすべてを技師が利用できるように配列されている。以下の記載から明らかになるように、ピペットチップの同一の標準ボックスは本発明の装置で利用できる。

本発明の装置の主要要素は、顕微鏡スライドの幅と通常は同一であり、ほぼ同じ場合もある出口スリットをもつ取り外し可能な洗浄／吹込みチップである。このスリットと、それが使用される顕微鏡スライドの幅とが異なっている場合、スリットはスライドよりやや広いほうが好ましい。以下に説明するように、スリットがスライドより狭いと、スライドの表面から液体を除去する際に効率が悪くなる。しかし、スリットの実際の幅は、複数の顕微鏡スライドが本発明の装置と密接に係合し、さらに、チップを介してスライドに供給する消耗品の緩衝剤または他の洗浄溶液の使用を回避することが望ましいことから制限される。過剰な洗浄／緩衝溶液を除去する吹込み作業では、洗浄／吹込みチップ上の出口スリットに、（以下で詳細に説明されるように）チップが顕微鏡スライド上を平行に通過しながらスライドの表面から過剰な液体を押し出す空気の「壁」を吹き出す。この

洗浄／吹込みチップは、使い捨てピペットのチップが装着される同じ中空チップヘッドに取り外し可能に接続されるよう構成されている。こうした装着（および取外し）作業はどちらも、アームが事前に選択された分移動すると実行される。これは、使い捨てピペットチップが手作業でピペットの端部に押されて、その後そこから取り除かれるのと同じ方式である。

本装置の枠組は、取り外し可能部材の内、洗浄／吹込みチップおよび試薬チップのために、枠組上の固定位置にホルダーを備えている。したがって、特定の固定位置に移動し、事前選択動作または本明細書で説明される他の作業を実行するようアームをプログラムすることで、個々のチップを中空チップヘッド上に配置したり、そこから取り除いたりできる。試薬コンテナのホルダー（試薬コンテナは着色溶液や着色に関連する様々な溶液を貯えている）および顕微鏡スライドホルダーは枠組の他の固定位置に置かれている。すなわち、特定の位置の顕微鏡スライドそれぞれが、試薬コンテナからまたは可動アーム上の中空チップヘッドを介して供給された試薬及び／又は洗浄液体で処理できるように、アームの標準化動作がコントローラでプログラムに組み込まれている。

本発明の装置の典型的な動作では、それぞれ上表面の同じ位置に組織のサンプルが置かれている複数のスライドがトレイに水平に配置されている。このトレイはある固定位置で装置に挿入される。この固定位置とは、通常、個々の顕微鏡スライドが装置の枠体上の相対的に同じ位置に常に配置されるようにトレイの位置決め穴に嵌められた位置決めピン（または同様の位置決めピン）のある位置である。本装置は、取り扱われている個々のスライドと試薬にふさわしいようにプログラムされ、試薬コンテナは、上記のトレイと同じ方式で装置の所定の位置に配置されている。同様に、試薬供給チップは、可動アームによりとられるようになっている。たとえば、1 ml ピペットチップの標準ボックスは、その装置の事前設定位置に配置可能である。

すべての構成要素が配置されると、本装置は、試薬供給、インキュベーション、加熱（必要または適当な場合）およびサンプル洗浄工程すべてを実行して、望ましい着色動作を実行する。通常の動作順序では、可動アームが、スリット出口のある取り外し可能な洗浄／吹込みチップをとりあげ、緩衝剤溶液は、液体供給

ラインとその供給ラインを介して中空チップヘッドに装着された洗浄緩衝剤貯蔵部により、特定のサイクルで処理されるサンプルスライドそれぞれに供給される。次いで、本装置は、同じ洗浄／吹込みチップを使用して、試薬が送られる前にスライドから過剰な緩衝剤を吹き飛ばす。この動作は、ヘッドがスライドの長手方向に移動している間にチップから空気を吹き掛けることで実行される。空気の「壁」はスリットから出て、組織のサンプルを壊すことなくスライドから過剰な緩衝剤を取り除く。少量の緩衝剤がスライドに残されて、試薬の供給の助けになる。洗浄／吹込みチップは、次いで、自動化されたアームによりそのホルダーまで戻される。

次に、アームが、装置の試薬供給チップホルダーに挿入されたピペットチップボックスから使い捨てピペットチップをとりあげる。ピペットチップを装着したアームは、試薬のはいったガラス瓶から1枚または1群のスライドに供給する試薬をすいあげる。同時に、複数のスライドを試薬で処理できる。試薬は、顕微鏡スライド上の液体薄膜に応じた事前指定パターンでスライド上に供給され、組織が取付けられているスライドの表面全体上が試薬で覆われたことを確認する。液体薄膜が試薬の広がりを助けるので、薄膜がない場合に必要とされる試薬と比べて使用する試薬はわずかである。

次に、使い捨てピペットのチップが捨てられて、可動アームが洗浄／吹込みチップをとりあげ、緩衝剤を追加し、第1群のスライドが試薬でインキュベーションされている間に次に処理される第2群のスライドから過剰な緩衝剤を吹き飛ばし、その後、洗浄／吹込みチップがそのホルダーに戻される。アームは、次いで、チップボックスから次の使い捨てチップをとりあげ、試薬がチップにより引き出されて以前のように供給される。すべてのスライドが試薬により処理されるまで、または、試薬をその必要のあるスライドから取り除けるように試薬のインキュベーションが完全になるまで適切な工程が繰り返される。

試薬のインキュベーションが完了すると、スライドは洗浄される。可動アームが洗浄／吹込みチップを再びとりあげて緩衝剤がスライドに供給されてスライドから試薬の大半が洗い落とされる。次いで、洗浄／吹込みヘッドがスライドから過剰な緩衝剤を吹き飛ばす。必要なら、スライドはラインからの緩衝剤により再

度洗浄される。スライドを洗浄し乾燥させるこの処理過程は、着色や試薬を洗浄する処理に応じて必要なら繰り返される。コントローラ、一般的にはプログラム可能なコンピュータ、は様々なインキュベーションの時間を監視し、適切に上記の工程を繰り返して、トレイに挿入したスライドすべてに試薬を供給する。

試薬の効率的な使用が可能な本発明による装置の主な特徴は、上記および以下で詳細に説明する試薬を供給する方法である。通常の水溶性着色試薬の水滴がスライドガラス上に落ちると、試薬は、スライドの表面全体に広がらずに水滴が落ちた場所に留まりやすい。スライド上の組織標本の位置にはばらつきがあり、どのスライドでも同じ位置にはないので、自動化処理手順は前もってスライドの領域全体に試薬を供給しなければならなかった。この作業は比較的多量の希釈試薬を供給することにより実施できるが、すべての着色作業に希釈試薬が使用できるわけではない。着色剤には高価なものもあるので、組織の存在しない領域のあるスライド全体に濃縮試薬を供給するだけで、コストの大半を費やしてしまう。したがって、本発明の装置で利用されるよう特殊な供給システムが考案されている。このシステムは、本明細書に記載された方法で他の自動化機器で一般に利用できる。

着色剤が加えられたスライドは、最初に、水性洗浄溶液で洗われる、この溶液は、通常は、水の表面張力を下げる1つまたは複数の表面活性剤を含む緩衝剤である。しかし、表面活性剤の水溶性でスライドを洗うだけでは十分ではない、というのはスライドに加えられた濃縮試薬がスライド上で希釈されるだけだからである。したがって、本発明の洗浄／吹込みチップは、過剰な緩衝剤が洗浄されたスライドから吹きとばされて、水性溶液の薄膜が形成されるように作られている。顕微鏡スライドの上方の洗浄／吹込みスリット出口の高さ、チップを介して吹き込まれる圧縮空気の圧力、およびチップの移動率を選択して、スライド上の緩衝剤の量を調整できる。残余緩衝剤が多すぎると、試薬は上記のように希釈され、正確に機能しない。少なすぎると、緩衝剤が試薬を供給する前に蒸着して、広がらない。緩衝剤の量を選択するために洗浄／吹込みチップを調整する特殊な技術を以下に説明する。

上記のような緩衝剤と洗浄／吹込みチップの使用に加えて、本発明による方法

では、拡散を支援するパターンでスライド上に試薬を供給する。このパターンは、試薬が表面の薄膜を通して長い距離で希釈されなくてもよいように選択されている。たとえば、渦巻き状の供給パターンは、試薬が顕微鏡スライドの幅の $1/4$ （または他の分数）より長い距離で希釈されないように選択できる。緩衝剤の薄膜と供給パターン（通常は水滴状または流線状）の組合せにより、組織の位置によらずスライドが適切に供給されたことが確認され、表面の薄膜がないと供給に必要であった量よりも少ない試薬ですむことになる。通常の動作では、水性被膜がスライド上にない場合にスライドの被覆に必要となる量よりも少ない試薬ですむ。

本発明の全体的な動作と構成要素に加えて、本発明の装置は、以下により詳細に説明される排水皿、加熱ブロックや他の構成要素など、利便性を高めるため補助サブシステムを備えている。

これまで本発明は概略的に説明されてきたが、以下では、図面を参照して説明される。図面では同じ参照符号を使用して、同じ実施例の様々な図面に現われる同じ部分または同じ機能をもつ異なる実施例のさまざまな部分を表してある。

図1は、本発明の第1実施例を示す上からの平面図である。装置の可動アームと他の動作部分を見えるようにするため、図1はカバーを取り外して示されている。このカバーは装置の上表面を形成し、他の壁部と共に動作部分と顕微鏡スライドを遮蔽するものである。この図では、装置10の前面が図の下方に相当する。

本図では、可動アーム30は、装置10の作動部分を囲むキャビネットを形成する枠組20の内部の左上（横から見ると左後）角にみられる。枠組20は、キャビネットを形成する底板22と側板24などの様々な構成要素から形成される。様々な位置（及びこうした位置に対応する装置の部品または装置に挿入される材料）が底板22上に示されている。可動アーム30は、装置の左後の角（図1の左上部分）においてその定位置に示されている。アームの定位置の正面から右寄りに排水留め26がある。この排水留め26は、（以下に説明する）ピペットチップ90が捨てられるコンテナに相当する。排水留め26は廃棄物コンテナへの排水ラインを備え、チップを処分したり（溜まった液体を任意に排水したり）

するためにその標準位置から取り外すことができる。この部分だけでなく他の部分は、底板の固定位置に装置のこうした部分を配置する対応凹凸部または他の手段を形成することで、底板 2 2 の指定位置に保持できるようになっている。

本第 1 実施例の排水留め 2 6 のすぐ正面が（本図には示されていない）試薬供給チップホルダー 1 0 0 の固定位置である。本第 1 実施例では、ホルダー 1 0 0 は、使い捨てピペットチップ 9 0 の配列を含む標準パイプピットチップボックス 9 2 を定位置に保持するようになっている。（実際はチップボックス 9 2 内にある）適切なホルダー 1 0 0 またはピペットチップ 9 0 の一例は底板 2 2 上の隆起部分である。この部分の周囲には、ピペットボックス 9 2 の底部がぴったりと嵌まっている。

試薬コンテナホルダー 1 2 0 はピペットチップボックス 9 2 の右側にある。本実施例では、ホルダー 1 2 0 は試薬ラックの形をとる。試薬ラック 1 2 0 は底板 2 2 に固定することもできるし、上記の方法では、より便利な位置で試薬コンテナ 1 1 0 に充填できるように底板から外すこともできる。試薬ラックは、固定位置や方向に底板により保持することもできるので、所与の試薬コンテナは常に底板 2 2 上の相対的に同じ位置にある。

試薬ラック 1 2 0 のすぐ背後に、洗浄／吹込みチップ 7 0 およびそのホルダー 8 0 がある。ホルダー 8 0 の下には受皿 2 8 があり、外部排水ラインに接続することも、ホルダー内にある場合にはチップ 7 0 からしたたり落ちる洗浄液体を処分するために取り外すこともできる。

洗浄／吹込みチップホルダー 8 0 と試薬ラック 1 2 0 の右側には、1 0 のウエルをもつ顕微鏡スライドトレイ 1 4 0 を 4 個備えてある。ウエルに保持された各顕微鏡スライドが底板 2 2 の固定位置にあるように、各トレイ 1 4 0 は底板 2 2 および枠組の残りの部分の一定の位置および方向に保持される。トレイ 4 0 のウエルの空いた底部表面からみえるのは、加熱ブロック 2 0 0 と排水皿 2 1 0 である。これらは以後の図面でより詳細に説明される。

可動アーム 3 0 は、枠組 2 0 内の望ましい位置にアーム 3 0 を正確に位置づけるよう滑りトラックと協働して動作する様々なモータにより、底板 2 2 上の様々な位置に移動し、以下に記載する動作を実行する。図 1 の上方に X 軸トラック 3

2がみられる。本実施例では、X軸とは装置の水平長軸となる。単一X軸トラック32は軸受け軸とブラケット34a（左ブラケット）と34b（右ブラケットと軸）の一方の端部で支持されている。Y軸は、本実施例では、水平短軸となる。実施例では、コンピュータまたは他のコントローラ（以下に説明）の制御下でステップモータが使用される。X軸モータ33のモータマウント33'の一部が本図にみられる。軸受け軸34'と軸支持部34'もY軸トラックの一部としてみられる。本実施例のZ軸は、垂直軸で、図1の平面に垂直に配置されている。

好ましい実際の実施例では、柔軟な電気リード線とチューブ（空気及び液体供給ライン）が、可動アーム30から適切な液体溜めまたは電子制御機器まで引かれている。これらのラインは図を分かりやすくするため図1には示していないが、本装置の特定の部分に関連して以下に説明される。こうした供給ラインは、本装置の動作を実行するのに必要な動作空間内で可動アーム30が容易に任意の位置にアクセスできるように長く柔軟になっている。様々な供給ラインは、典型的には供給ラインや枠組20の様々な位置に取り付けられた弾性支持ヨークによって、通常枠組20の内側の上方部分に保持されている。

図1の同様な実施例10は図2に示してある。本発明の第1実施例の正面図では、可動アーム30は4つの異なる位置に示してある（すなわち、図2は4つの個別可動アームを示しているのではなく単一アームに4つの位置を示している）。アーム30の最左位置は、使用されていないときアームが戻る定位置である。この位置は、顕微鏡スライドまたは使い捨てピペットチップの枠組20のキャビネット状の内部への挿入など他の動作との抵触を最小に抑えるよう選択される。図2に示すアーム30の第2位置は、取り外し可能な洗浄／吹込みチップ70をとりあげる位置であり、このチップ70は、枠組20上の固定位置において洗浄／吹込みチップホルダー80内に保持される。Zトラック36上の2重矢印は、中空チップヘッド40が洗浄／吹込みヘッド70の幹部に挿入されるよう可動アーム30はこの固定位置で下方に移動することを示している。チップが通常の休止位置にある間にアームが上方移動をするとチップ70からチップヘッド40が外れるように、洗浄／吹込みチップホルダー80は洗浄／吹込みチップ70を囲み保持している。しかし、洗浄／吹込みチップホルダー80の前面は、アーム30



の前方移動によりホルダー８０からチップ７０が離れるよう開いている。

洗浄／吹込みチップ７０が前方に移動してそのホルダー８０から離れると、可動アーム３０は、チップ７０が装置の任意の干渉部分の上方に位置するように上方に移動する。洗浄／吹込みチップ７０は、２重水平方向矢印で可動アームの第３位置により示されたＺトラック３６上の隆起位置にあるときに、適切な位置に移動される。可動アームが事前に選択されたスライドの上方の適切な位置に到達すると、可動アーム３０の第４位置に示すように、アームは再び下降して、選択されたスライド上方の適切な高さに洗浄／吹込みチップを位置づける。好適実施例では、チップ７０は、スライド１３０の１端部（たとえば、前方端部）に配置されて、チップ７０がスライド１３０の背部に移動すると緩衝剤または洗浄液体が液体供給ライン６２（本図では図示せず、図１２を参照）を介して供給されている。必要なら、吹込み乾燥動作を、チップ７０がスライド１３０の前部位置に戻ったときに空気供給ラインを介して圧縮空気を供給することで、同じスライド上で実行可能である。しかし、第１顕微鏡スライドに加えられた緩衝剤が除去の前に所定の期間スライド上に残るようにチップ７０を第２スライドに移動することが可能で、その方が好ましい実施例もある。緩衝剤が所定の数のスライドに加えられた後で、可動アーム３０がその組の第１スライドに戻り、吹込み動作が始まる。

上記の方式で洗浄サイクルが完了すると、可動アーム３０がその第２位置で示されたピックアップ位置に戻る。洗浄／吹込みチップホルダー８０の前方の適切な高さの位置にアーム３０を下げ、洗浄／吹込みチップ７０をホルダー８０に移動して、チップ７０がホルダー８０に保持されるようにアーム３０を上げることで、洗浄／吹込みチップ７０が中空チップヘッド４０から外される。次に、可動アーム３０は以下に説明される他の動作のために利用できる。

ホルダー８０は、１つの固定位置にチップ７０を緊密に保持するようになっている。これは様々な方法で実施できるが、図１と２は、チップ７０のネック部（洗浄／吹込みチップ７０の詳細な図面の図６を参照）がホルダー８０の上方部分を形成するプレスばめ部分に緊密に保持されている実施例を示している。プレスばめ部分はチップ７０の幹部を緊密に保持している。これは、チップ７０の上方

への移動を止めるが、前方への移動は可能にしている。したがって、可動アーム 30 はホルダー 80 に戻ることができ、チップ 70 の幹部が常にピックアップや別の用途のために利用できる。

図 3 は、図 1 と 2 に示す同様な実施例の他の前方図である。可動アームは複数の位置に示されており、様々な試薬供給動作のための 1 本の可動アームの位置づけを示している。図 2 と同様に、最左位置はアーム 30 の定位置である。第 2 位置は、底部（試薬供給チップホルダー）100 に配置された標準ピペットチップボックス 92 内のピペットチップ 90 の上方の位置にアーム 30 が移動したことを示している。可動アーム 30 が下方に移動すると、中空チップヘッド 40 が試薬供給チップ 90（ここでは、使い捨てピペットチップ）に圧入される。ピペットチップは、チップが現在手動操作により反復ピペットで使用されるのと同じ方式でプレスばめされて中空チップヘッドに保持される。次いで、可動アーム 30 は上昇して、図 3 に示す第 3 アーム位置に移動する。この位置では、ピペットチップは、試薬コンテナホルダー 120 により固定位置に保持された試薬コンテナ 110 の内部に下げられている。ピペットチップを介して負の圧力を供給して、試薬が使い捨てピペットチップ 90 内に引き込まれて、適切な顕微鏡スライドに供給される。測定量の試薬は、負の空気圧を中空チップ 40 に供給すること（すなわち、中空チップ 40 を介して空気を吸い込むこと）により引き込まれる。本発明の装置はこの動作のために特に作られた要素を備えることができるが、図 1 ないし 3 に示す実施例は、標準液体供給システムと供給ラインを流れる液体を使用して、特定の量の空気を引き込み、したがって、特定の量の試薬を試薬チップ 90 に引き上げるためにピストンとして作動する。本装置のこの部分は図 12 により詳細に示してある。次に、以前のように試薬チップ 90 が上昇し、事前選択スライド上方の適切な位置に上がっている間に第 4 ヘッド位置に示すように移動する。事前選択位置では、可動アーム 30 の第 5 位置に示されているように、試薬チップ 90 が下方に移動して、図 12 に示す市販の液体供給システムとピストンとして作動する供給ラインに保持された液体を再び用いて試薬がスライドに供給される。試薬は 1 枚のスライド 130 に供給することもできるし、チップ 90 内の試薬の一定部分を様々なスライドに供給することもできる。

試薬が最後のスライドに加えられると、可動アーム30が排水溜め26の上方位置に戻り、可動アーム30上に配置されたソレノイドが試薬チップ90を後で除去するために排水溜め26の中に離す。ソレノイドの動作は後の図で説明される。

試薬供給チップ90を取り外すと、中空チップヘッド40が再び後の動作のために利用できる。図4は、可動アーム30の3枚の連続図である。平面図では、アーム30の一部がX軸トラック32によりふさがれている。しかし、アーム30の一部は平面図の底部にみられる。ここには、チップを取り外すのに使用されるソレノイド42もみられる。

図4の前面図には、図4の側面図にみられるZ軸モータ39の制御下でトラック36に沿って移動するZトラック36とZスライド38が示されている。図4の側面図にはXトラック32に沿ってX軸モータ41も示されている。

チップ取り外しソレノイド42の動作は、図4の側面図から最もよく理解でき、ソレノイドを作動させてスライド部材43を下方に移動させて、チップヘッド40の端部から保持されたチップを押し出す。次に、スライド43は、他のチップがチップヘッド40に配置できるように（本図に示すように）通常の位置に戻る。

図5は、可動アーム30の3枚の図を示す。真中の図は、中空チップヘッド40を示している。図では、ヘッドにチップは置かれてない。図示の実施例では、チップヘッド40には直径は3つの位置で異なっている。すなわち、チップヘッド40に試薬チップ90を圧入するときに止め具として作動する大直径部分40a、試薬供給チップの圧入位置として作動する中間直径部分40b、および洗浄／吹込みチップにぴったりのチップヘッド40の端部に位置する小直径部分40c、である。したがって、図5のアーム30の最右図に示すように、中空チップヘッド40が洗浄／吹込みチップ70に部分40cまで挿入される。これに対して、図5の最左図では、中空チップヘッド40が部分40aと40bの間の分割線まで使い捨てピペットチップ90に挿入されている。すなわち、ソレノイド42が部分40bまで中空チップヘッド40を下げると試薬供給チップ90が取り外されて、ソレノイドのスライドリング（本図には図示せず）が中空チップヘッ

ド４０の端部からピペットチップ９０を押し出す。ソレノイド４２は、洗浄／吹込みヘッド７０を取り外すのには使用されない。というのは、この方式で再使用可能なチップを取り外すと、ピックアップが難しくなるからである。代わりに、再使用チップ７０は、以前に記載したようにホルダーに挿入することで取り外される。本発明の好ましい実施例では、上記のソレノイド開放機構は主に使い捨てチップに使用される。これに対し、再使用チップには、適切な方向に保持されるようにプレス嵌め型の特別に設計されたホルダーが使用される。

図６は、洗浄／吹込みチップ７０の３枚の連続詳細図を示す。図６の前方図では、実線は、外部表面を示すのに使用され、点線は内部表面を示すのに使用されている。

図６の側断面図では、チップヘッド４０の中空の内部がみえ、チップヘッド４０が３つの部分から形成されている。チップヘッドが少なくとも２つの部分から形成されるのが好ましい。というのは、内部の中空空間が清掃のために利用できるからである。図６に示す実施例では、３つの部分が示されている。ステム７２、ヘッド部７４、およびプレスばめ接続部７６である。ステム７２は、前に説明されたように、ホルダー８０により取り外せるように保持されている。隆起リップ７３はステム７２の頂部に置かれている。図２に関連した洗浄／吹込みチップの動作の説明で上記したようにステム７２がホルダー８０に圧入されると、ステム７２はヘッド７４と協働して、頂部および底部留めとして機能する。

チップ７０の中空内部は、図示の特定の形に制限されるものではない。ただし、以下に説明されるようにこの内部とスリットの形状に基づいて利点が誘導できる。一般には、差圧により出口スロット７９を介して空気や流体が別の出口から出ることないように内部の空間７７の中へ流体がなめらかに流れる十分な連通がある限りは、ヘッドの中空内部７７の形状はかなり変わることができる。出口スロット７９はほぼチップ７０の最底面に配置されており、所与の時間で使用できるよう選ばれた種類の標準的なスライドの幅にほぼ等しい長さの線形出口スリットであるのが好ましい。様々な寸法の顕微鏡スライドがあるので、様々な洗浄／吹込みチップ７０が各種のスライドのために準備可能である。

図６の側断面図に示すように、中空内部空間７７と出口スリット７９間の空気

出入り78は、スリット79を出た空気が垂線にある角度で出るように設けられているのが望ましい。空気出口スリット79をある角度で備え、空気壁とスライドの間の鋭角方向にヘッドを動かすことにより、より効果的にスライドから水または緩衝剤が除去できる。

図7には、顕微鏡スライド上の代表的な試薬供給パターンがいくつか示されている。スライドには通常、標本領域132と情報をスライド134に書き込む領域がある。標本はスライドにのせるため、組織サンプルは領域132のどこかに置かれている。以前に説明したように、着色薬がスライドに加えられるときに付加される緩衝剤の薄膜は、標本が置かれる場所や試薬が供給される場所に関わらず、適切な試薬が確実に組織サンプルに供給されるのを支援するものである。しかし、本装置と方法の好適実施例では、試薬が液体薄膜を介して拡散する距離が短くなるように試薬が単一の位置ではなくあるパターンで供給される。代表的な試薬供給パターンがいくつか示されているが、他のパターンでも同様に実現可能である。

スライドを加熱することなく実現可能な着色はたくさんあるが、インキュベーションまたは乾燥回数が減るように熱を供給して、着色全体の速度を上げることにより一層効果的になる着色技術もある。顕微鏡スライドを加熱する技術がいくつかあり、本装置にも適用できる。様々なスライドの取り外し可能トレイを備えたスライドホルダーと共にこうしたヒーターを含む好適実施例が図8に示されている。図8は、10枚の標準的な1"×3" (2.5×7.5cm) 顕微鏡スライドを保持するトレイ190を6つの面から示している。トレイ190はスライドを入れるように連続するウエル192に分割されている。1枚のスライド130の配置は、図8の平面図の最右のウエルに点線で示されている。後に明らかになる理由により、個々のウエルの底は開放している。このため加熱ブロックの表面が各スライドの底に直接接触可能である。個々の側壁194はその隣接するウエルから各ウエル192を分離して、(洗浄中に発生しやすい)液体の偶然の接触を防ぐ。ウエル192の底が開放しているので、緩衝剤がトレイ190の底部から排水される。緩衝剤は通常、後の図で示す排水皿で処分される。側壁と保持タブ196は個々のウエルに入れられたスライドを密接に保持している。空隙1

98はウエルの端部にあり、この空隙のため、トレイ190に挿入したりそこから取り除いたりするために使用者が親指と人差し指でスライドを容易に掴める。

取り外し可能なトレイ190は取り扱いを容易にするという視点から設計されている。ユーザは、着色が発生するキャビネットの外の装填トレイにスライドを配置できる。トレイは底板22の適切な位置で他の要素にぴったりと嵌まる。しかし、スライドが装置の支持枠組内の永久ウエルに直接配置される実施例など他の実施例も可能である。

トレイと共に使用される各加熱ブロックが図9に示されている。平面図と断面図の2つの図面が示してある。断面図で最も明確に理解できるように、加熱ブロック200の表面は、複数の凹凸部202と204に分けられる。凹部204は、スライド搬送トレイ190の底端部にしっかりと嵌まるよう測って形成されている。トレイ190の底端部がこれらの凹部に嵌まると、凸部202がトレイのウエルの開放した底部を上押し上げて個々のスライドに緊密に接触し、同時に加熱ブロック120の位置に対してトレイ190を正確に配置するようにも作動する。

図9に示す個々の加熱ブロック200は、マウンティングブロック206と207を用いて図10に示すように複数のブロックの配列に集積可能である。次に、異なる温度に加熱ブロックそれぞれを加熱し、操作員の介入なしにそれぞれの試薬構成に対応する動作温度を保てる。図1に示す実施例では、個々の加熱ブロックは、温度制御を容易にするために電氣的に加熱される。

加熱ブロック組立体は、洗浄液の処理を容易にするために排水皿上に取り付けることができる。図11は、排水皿205に取り付けられ4枚のスライドトレイ190を保持している図10に示された加熱ブロック組立体の平面図と正面断面図を示す。各トレイは、固定アレイ内の総数40のスライドの内10枚のスライドを保持できる。スライドトレイ190の側部により隣接するスライド間の汚染が防げ、トレイ190の底部が開放しており個々の加熱ブロック200の間に空間があるので、個々のスライドから洗浄液体を容易に排水できる。

図12は、空気及び洗浄液体のヘッドへの供給機構30で使用された様々な構

成要素の3つの図を示している。空気は圧縮空気コンテナとレギュレータにより供給できるが、図1に示す実施例では、コンプレッサ170（およびサージ空気貯蔵部）は、可動アーム130及び最終的には中空チップ40に柔軟なライン172を介して空気を供給する。空気遮断弁174は、このラインに配置されており、制御手段150（本図に図示せず）により制御されている。緩衝剤または他の洗浄溶液は、市販の電動自動供給ピペット180など、液体を測定して配送できる構成要素により供給される。貯蔵部182内の緩衝剤は供給ライン184により希釈部180に供給され、したがって、供給ライン186を介して可動ヘッド30とともに中空チップ40にまで供給される。図示の実施例の希釈部180は遮断弁として作動するので、さらなるバルブ調節は不必要である。さらに、ライン186内の液体は本質的には弾力性はなく、中空チップ40を介して測定量の空気を吸入したり排出するピストンとして作用する。たとえば、上記のように洗浄中に、可動ヘッド上のライン186と中空チップ40は洗浄液体で満たされている。吹込み動作中に、空気は遮断弁174により開放され、中空チップ40から緩衝剤を吹き込む。しかし、希釈部180はこの時点では遮断されているので、液体はライン186を介して希釈部180に戻されることはなくライン186に保持される。吹込み動作と試薬供給チップ90の中空チップヘッド40へのピックアップが完了すると、次の動作は試薬のコンテナからピペットチップ90への引出しである。したがって、ライン186に保持された液体の量がやや変化した場合でさえ、次の動作は、制御手段150と希釈部180の制御により正確な量だけライン186に液体を引き込むことである。そのため、供給ライン186にある実際の液体量は測定時には差がなくなる。同様に、個々のスライドに試薬を定量供給する際に、洗浄液体がライン186から放逐されることはない、というのは多量の液体が希釈部180によりライン186に戻される液体の量は実際に引きだされるよりは少ないからである。すなわち、希釈部180とライン186にある液体が、望ましい正と負の空気圧を付与するよう動作して、試薬を個々のスライドに供給する。

上記の動作から明らかになるように、希釈部が様々な動作のために適切なライン184又は186を介して液体を回収したり供給するように弁188が希釈部

180の一部として機能する。

当業者にとって明らかなことだが、図面に示され上記された特定の要素の多くが同じ機能を実行する他の要素と置換可能である。たとえば、XYZトラックは単一のロボットアームと置換可能である。さらに、特定のトラック、モータ、および他の要素は等価機能をもつ他の要素と置換可能である。本発明の好適実施例では、XYZトラックが市販の滑りトラックを購入すればよい。X軸とZ軸移動は、線形移動レール、線形移動ガイド（THKの部品番号SR 20W）およびステップモータ（X軸には部品番号4023-819、Z軸には5017-009、両方ともApplied Motionの製品）により実行される。Y軸システムの2本のレールは、線形軸受けレール組立体（部品番号SRA-8-XS）および線形軸受け枕ブロック（部品番号SPB-8-0PN-XS）であり、両製品ともThomson社の製品である。Y軸上の電力はX軸のと同じステップモータにより供給される。図1ないし3に示す実施例で使用される他の市販構成要素には、Thomas Industries社のモデル第107CA18のコンプレッサ、Cavro XL-300自動希釈器およびNAC Valves社のモデル第35A-AAA-0AAA-IBAの空気遮断弁などがある。電気接続部、管材料、圧縮空気配給システム、中央貯蔵部からの液体配給システム、標準ピペットチップボックスまたは試薬コンテナ用のホルダーなど他の構成要素も様々な会社から市販されている。すなわち、本発明の装置は、特殊な製造技術を最小に抑えて、上記の方式で組み立てられた容易に利用できる市販の部品から作成できる。吹込み乾燥ヘッド（図面の70）は容易に得られないので、このヘッドは通常、図示または同様な特定の装置に対して製造され、上記明細書に記載された特徴をもたらす。

様々な部品が製造される構成要素の組成は広範に変えることができるが、試薬が通過したり、潜在的には腐食性のある試薬や洗浄溶液に接触する構成要素は典型的には、腐食を防ぐためにステンレス鋼や不活性プラスチックから作製される。洗浄／吹込みヘッドは通常、（ポリアクリレートなど）成形用プラスチックから形成され、ユーザの選択した個々の形に応じて成形処理、プラスチック成型処理、またはその両方により作製可能である。洗浄／吹込みヘッド70のステムや



中空チップヘッド40など磨耗しやすい部品は通常、磨耗に耐性がある剛性プラスチックまたは他の材料から作製される。

本装置は、コンピュータや他のプログラム式コントローラの制御下で通常動作する。1種類の自動着色が繰り返して実行される最も単純なアプリケーションでは、ROMからの命令に基づいて動作するコンピュータなどハードワイヤードコントローラや非プログラム式電子コントローラを備えることもできる。好適実施例では、しかし、プログラマブルコントローラまたはコンピュータは、動作を変えられるようになっている。一般に使用者が個々の動作に命令を与える必要がないようにソフトウェアはコンピュータに備えられているが、使用者がメニューから適切な動作を選択することもできる。通常の動作では、使用者は、試薬の位置と分量、処理中のスライドの位置、およびインキュベーション時間など様々な工程の時間（もし必要なら温度も）を選択するよう尋ねられる。他のすべての動作は、コンピュータのメモリ中の予めプログラムされた命令セットにより実行される。このコンピュータは、可動アームの適切な位置への移動や様々な空気や液体の制御システムの動作を制御する。

本発明の自動化装置で使用方法の主要工程は、スライドの表面から過剰な試薬または緩衝剤を吹き飛ばす工程である。この吹き飛ばし動作で使用するチップの好適実施例は図6に示してある。ただし、空気の壁を送る空気出口スリットのある他のチップも使用可能である。空気圧力を調整することで、顕微鏡スライドの上方にある出口スリットの高さ、スリットの移動率、スライドから液体が除去される程度を変えることができる。スライドの上面の薄膜にある液体はきわめて少量で、典型的には2～25マイクロリットル、より一般的には3～20マイクロリットル、好ましくは5～10マイクロリットルである。該当領域は約 $15\text{ cm}^2$ で、表面積当りの通常の容量は $0.13\sim1.7$ マイクロリットル/ $\text{cm}^2$ である。しかし、使用中の実際の容量を判定するのは難しい。というのは、スライドの上表面から液体を吹き飛ばす動作により液体がスライドの他の部分に付着し、残存液体の測定が難しくなるからである。したがって、吹き飛ばし乾燥動作が終わったときスライド上表面にある液体の容量は経験的に判定するのが最善である。最高の許容容量は、使用中の着色剤と試薬供給段階の着色剤の濃度により

判定される。というのは、こうした要因は、このスライドの表面上の着色剤または他の試薬の最終的な濃度を左右するからである。スライド作製のために開発された処理手順は全体的には、特定の試薬の濃度、インキュベーション時間および時間に関して記載されてきた。したがって、スライド上に最小量の液体を付加して、当業界での基準より試薬の濃度を変えなくてもよくするのが望ましい。この指針を守れば、市販の既製着色溶液を試薬として使用できる。

他方で、スライド上の液体が少なすぎると、主に蒸発のため試薬の供給に障害が発生する。試薬の供給や試薬供給チップをとりあげるために可動アームを移動する前に緩衝剤を供給するし試薬の供給には時間がかかるので、試薬が供給されるまでその緩衝剤はスライド上に残ってなければならない。他のスライドを作製するまで試薬は供給されることはない。可動アームの移動や様々なヘッドのためにピックアップを繰り返さなければならないのとは比べて同時に複数のスライドを作製するほうが効率がよいので、緩衝剤の必要最小量とは、通常、所与のチップを取り外す必要なしに少なくとも4枚のスライドを作製するのに十分な量となる。

空気圧力、スライド上のヘッドの高さ、液体薄膜を制御するヘッドの移動率はすべて使用者または装置の製造元が選択できる。一般には、考慮すべき変数を減らすために、空気圧力は常に同じに設定される。したがって、ヘッドの高さと移動率を選択することになる。スライド上にヘッドを高く上げれば上げるほど、除去される液体は少なくなる。高さが一定であるとヘッドがスライド上を横切る速度が速いほど、除去される液体は少なくなる。

顕微鏡スライド表面面積が標準的な1インチ対3インチ（2.5×7.5cm）で洗浄/吹込みチップが図6に示すよう構成されている場合、空気圧力が7psi（0.5atm.）で、スライド面上の高さが0.07インチ（2mm）で、移動率が3インチ/秒（7.5cm/秒）であれば、摂氏25度で相対湿度60～80%の条件下において4枚のスライドを着色するのに適切な緩衝剤薄膜が形成される。前記の相対湿度は、本発明の閉鎖された作動装置内の代表的な湿度である。

本発明の装置で使用された洗浄溶液は、使用中の着色技術に応じてかなり変え

ることができる。代表洗浄溶液は表面活性剤の水性溶液であり、緩衝剤など、通常のスライド作製における洗浄溶液の他の構成要素を含入できる。好適実施例では、以下に示す濃度の表面活性剤において水を含む溶液の表面張力に相当する表面張力をうみだす十分な表面活性剤が利用される。代表的な表面活性剤（括弧内は濃度）としてTWEEN20（0.02～2%v/v）、BRIT35（0.05～2%v/v）ならびにTRITON X-100（0.01～1%v/v）が使用される。典型的な緩衝剤（括弧内はpH）として、磷酸緩衝塩（phosphate buffered saline）（7.6）とTRIS-CL（7.6）が使用される。用語を簡潔にするために、本明細書と請求の範囲では、洗浄液体または特定の工程で除去される液体として水について言及されるが、当然のことながら、この「水」とは全体的に、緩衝剤と表面活性剤または着色試薬の水性溶液を示す。

言うまでもなく、本発明の方法と装置は、手動で実行可能な着色技術で使用できるし、着色技術により本発明にはいかなる制限も加えられない。

本発明の装置には、動作を容易にするよう設計された他の構成要素をいくつか取付けられる。たとえば、廃棄物貯蔵部に至る出口ラインのある排水トレイは、装置の構成要素として個別に配置することもできるし、単一排水トレイ及び集合システムとして、装置枠の全内部空間に備えることもできる。通常の装置では、枠体は、すべての動作が行われる内部空間を囲むキャビネットの形を取る。操作員が様々な取り外し可能な構成要素をキャビネット内の内部空間に取付けられるように、閉鎖可能アクセスポート（たとえば、ドア）を備えてある。装置の操作員が動作を目視検査しているときに装置のある部屋に（乾燥動作中などに）不慮の事故で液体が飛び散らないようにするために透明のドアをつけることもできる。本装置に備わっている他の選択可能な特色には、水平作動を確認したり、電気ショックから保護したり、適切なチップが選択され正しいチップヘッドに装着されたのを確認したり、操作員が情報をコンピュータに入力しなくともすむように顕微鏡スライドトレイまたはスライド用の他のコンテナのスライドを光走査する装置などがある。こうした情報は、個々のスライドや他の構成要素に装着された標準バーコードによっても提供できる。複数の試薬コンテナは、様々な着色動作がバーコード、コンピュータおよびその事前プログラムソフトウェアの制御下で

実行可能なように備えられている。

本明細書に記載された刊行物と特許出願はすべて、各刊行物や特許出願が参照のため組み込まれたと分かる程度に、参考のために本明細書に組み込まれている。

本発明は十分に説明されてきたが、当業者には当然のことながら、特許請求の精神と範囲から逸脱しないかぎり変更や修正を加えることができる。

【图 1】

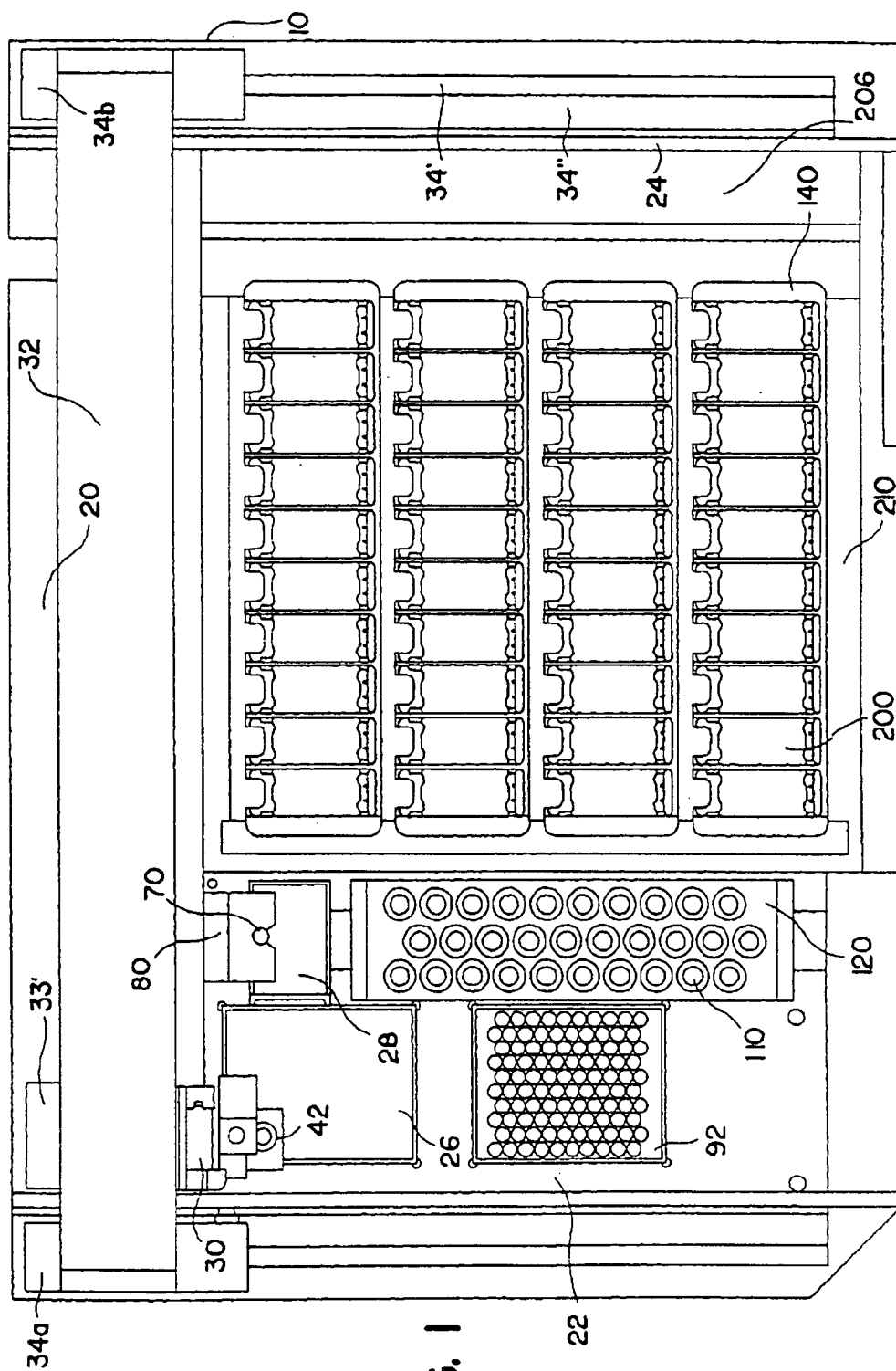


FIG. 1

【图2】

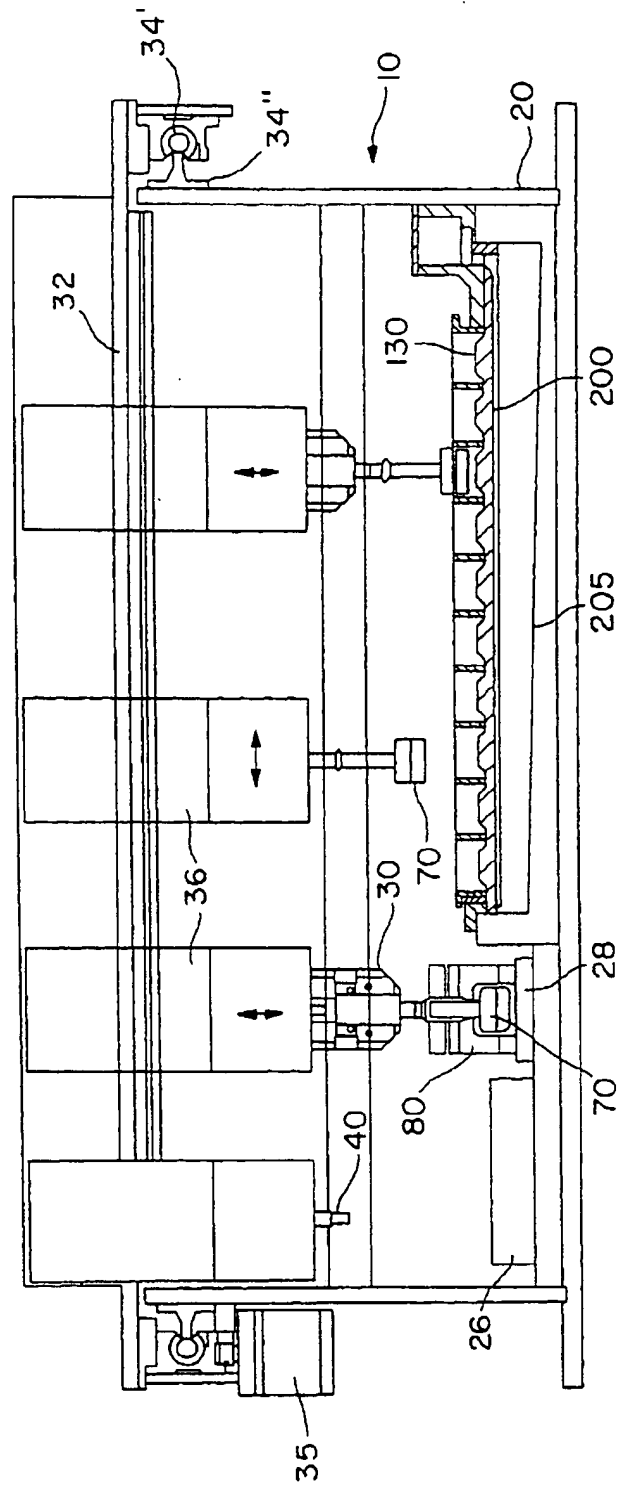


FIG. 2

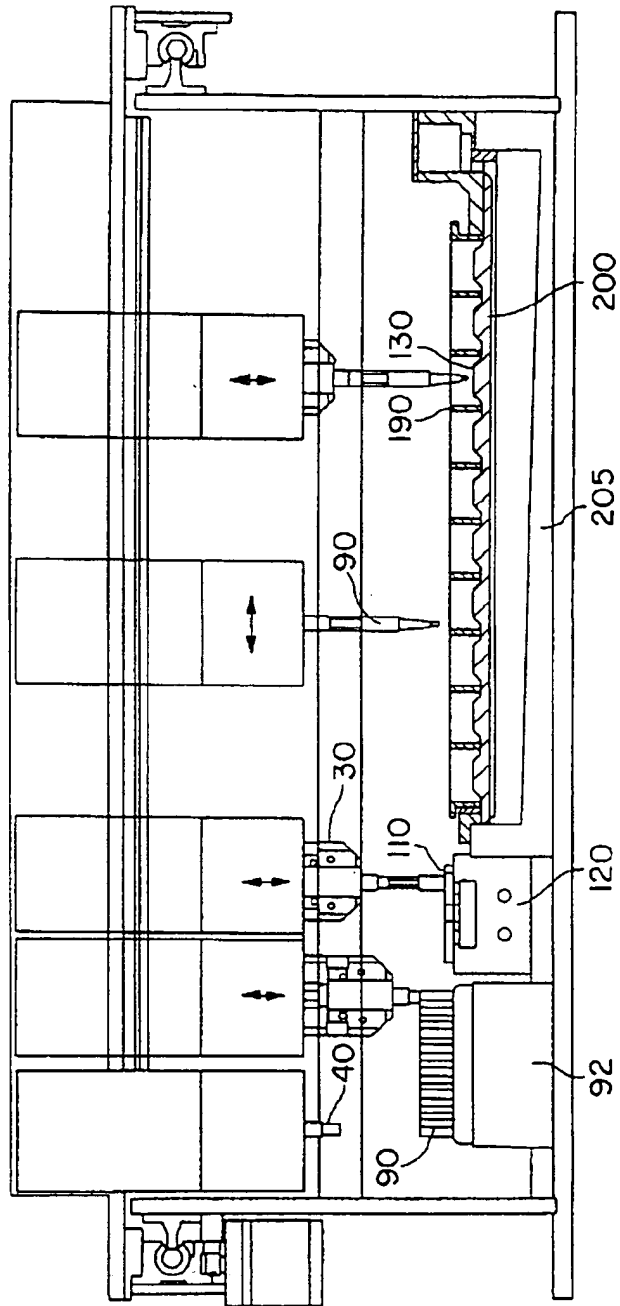


FIG. 3

【図4】

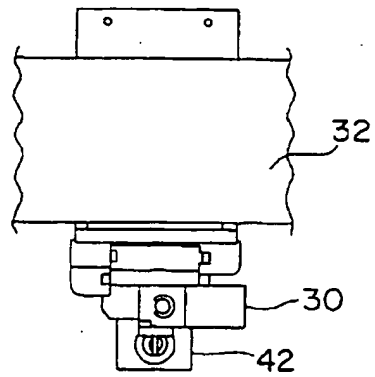


FIG. 4A

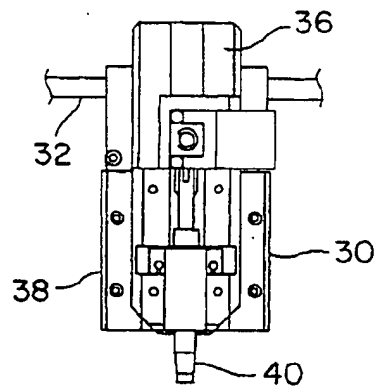


FIG. 4B

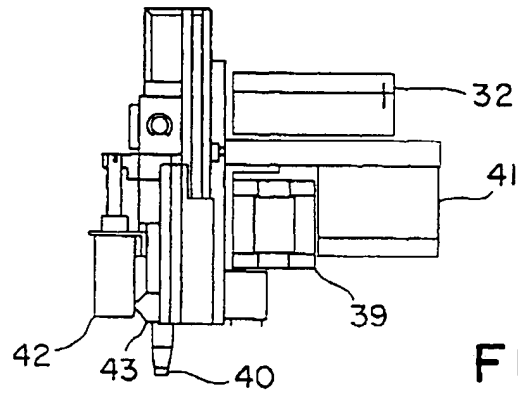


FIG. 4C



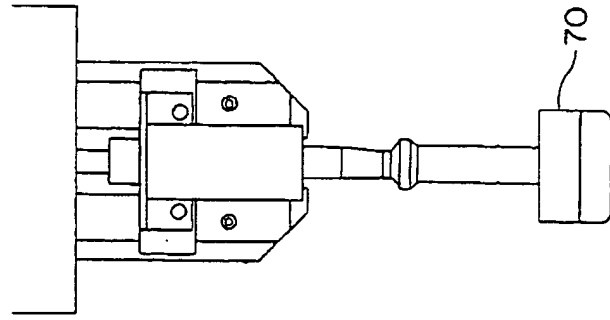


FIG. 5C

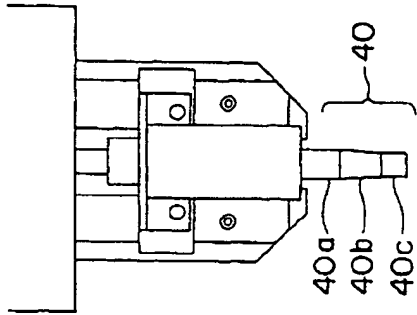


FIG. 5B

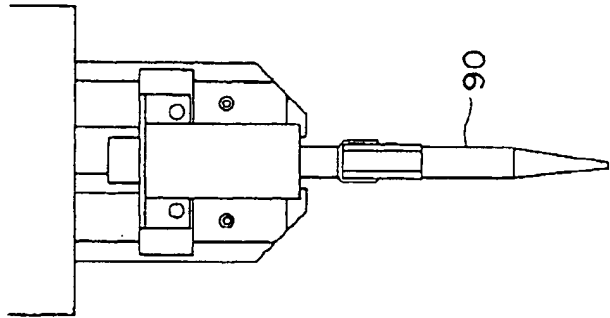


FIG. 5A

【図6】

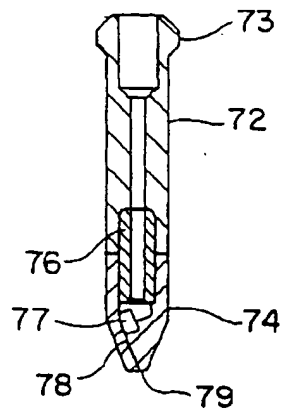


FIG. 6A

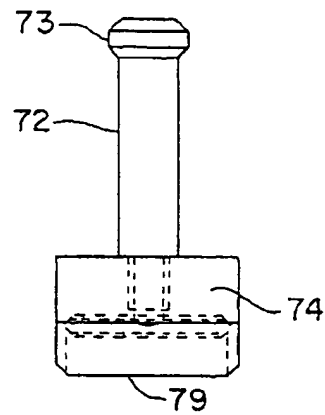


FIG. 6B



FIG. 6C

【図7】

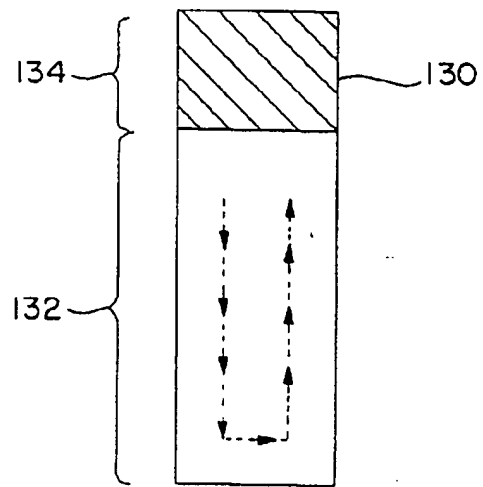


FIG. 7A

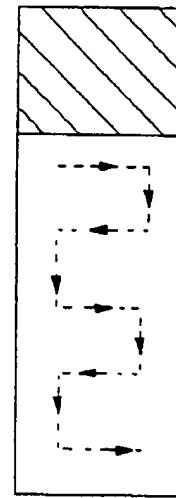


FIG. 7B

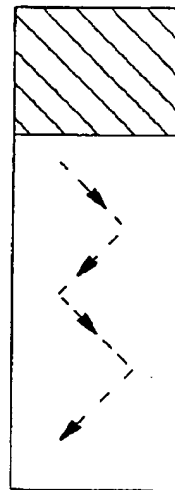


FIG. 7C

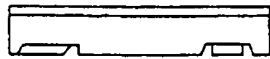


FIG. 8D

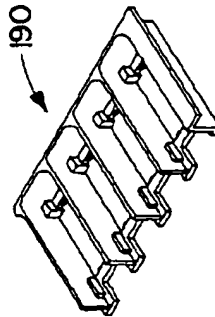


FIG. 8E

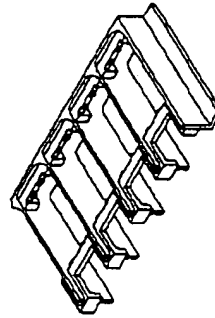


FIG. 8F

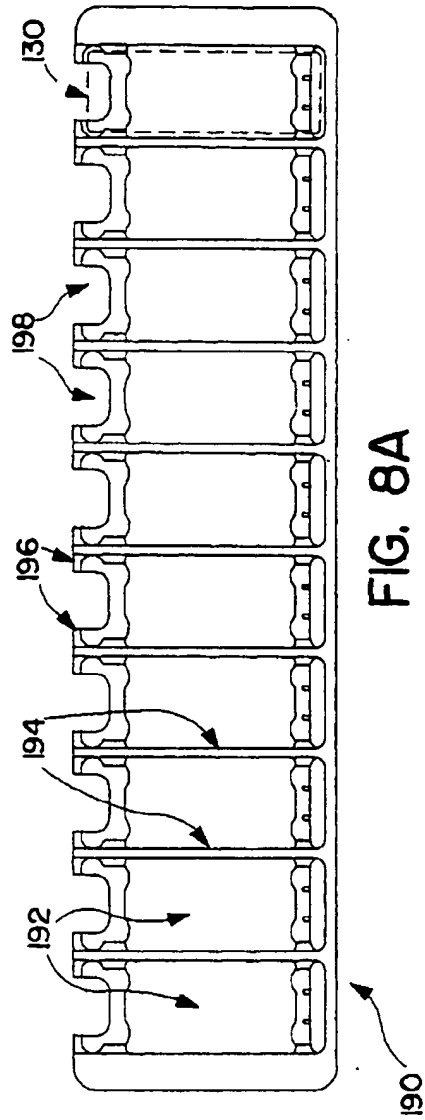


FIG. 8A



FIG. 8B

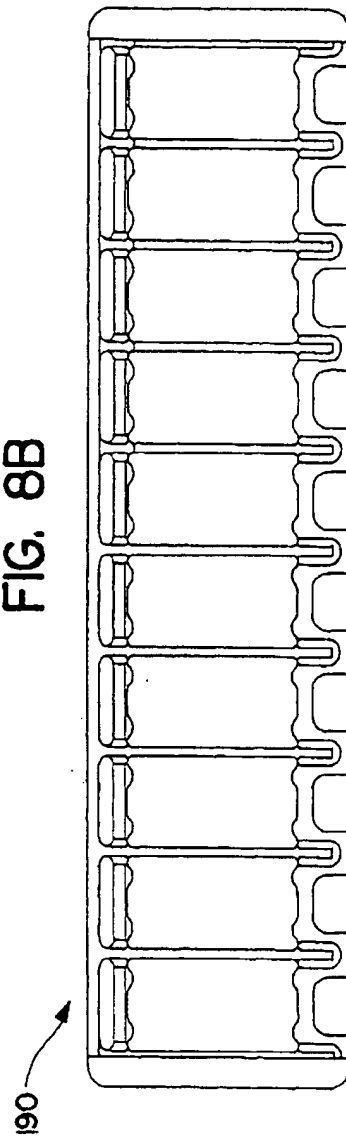


FIG. 8C

【図9】

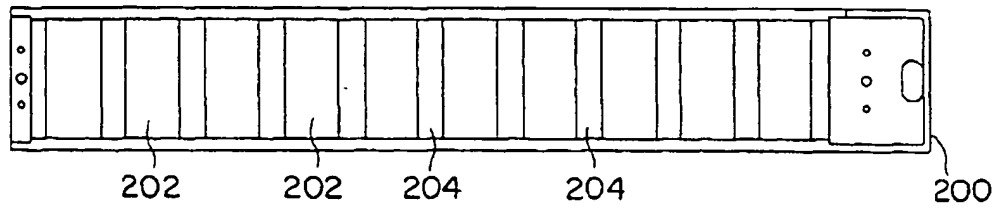


FIG. 9A

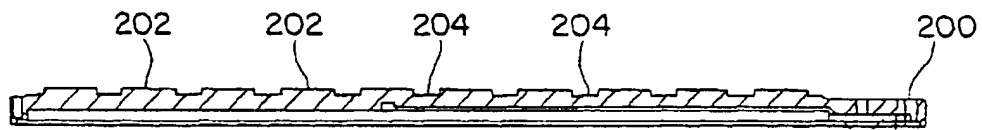


FIG. 9B

【図10】

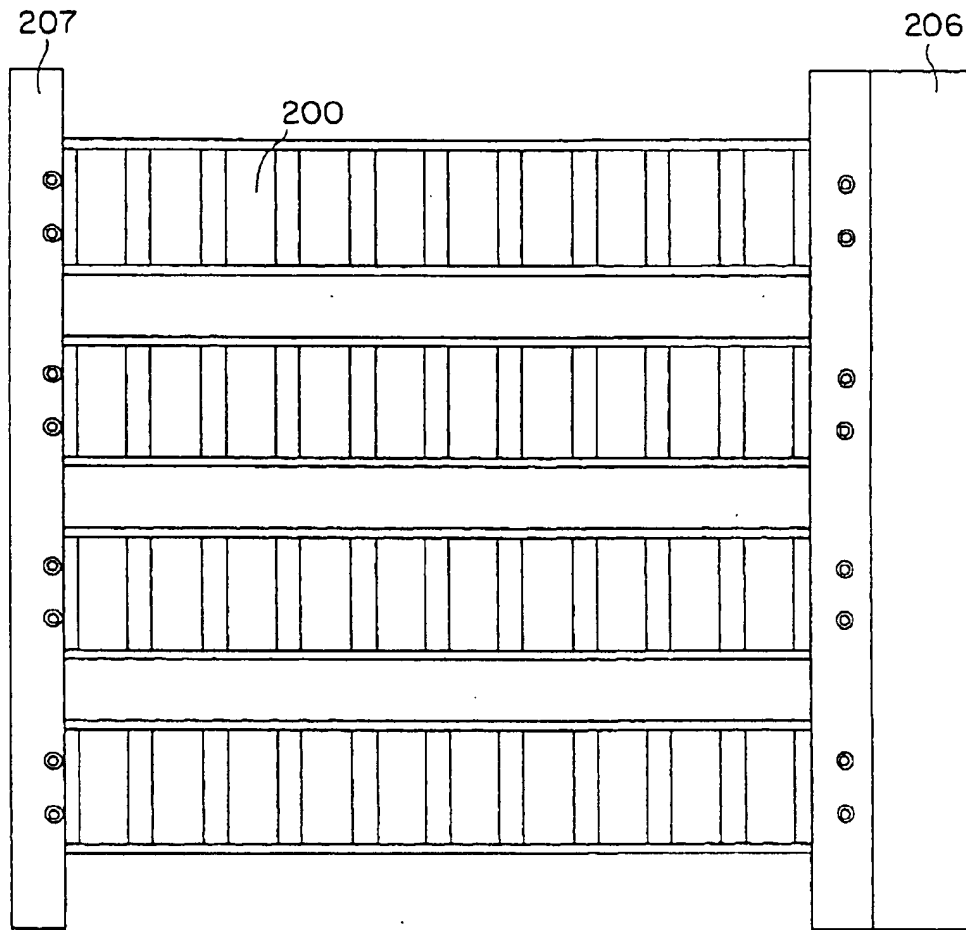


FIG. 10

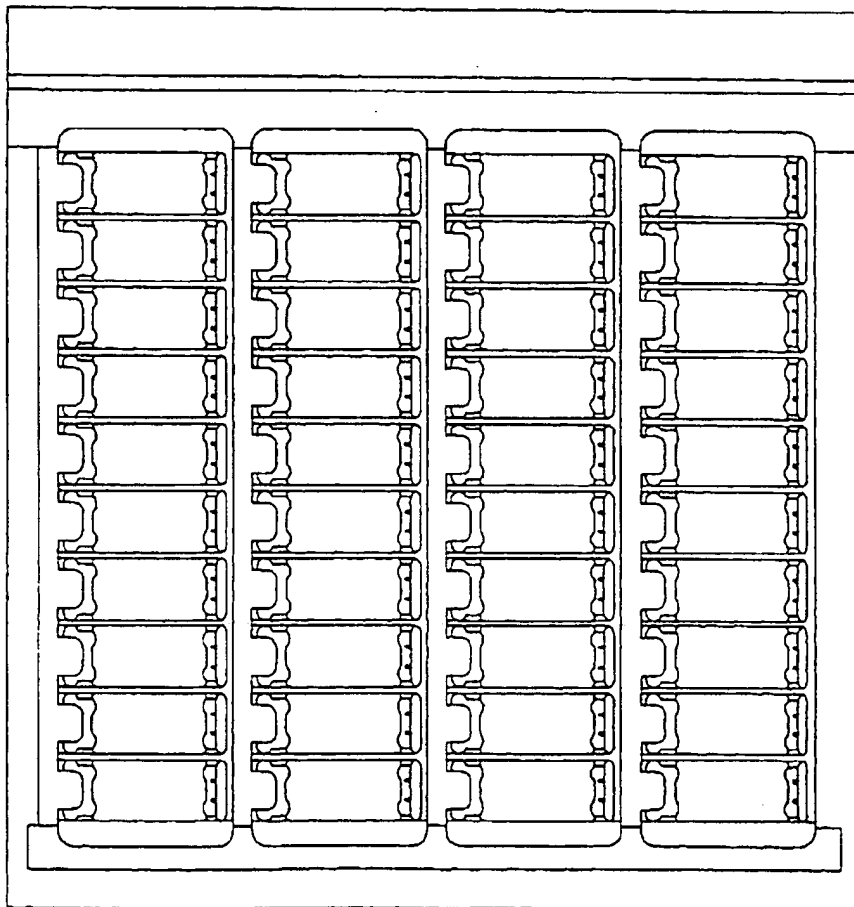


FIG. 11A

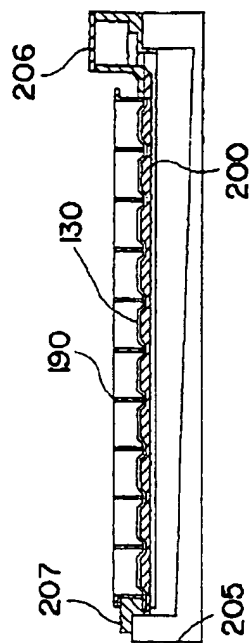


FIG. 11B

【図12】

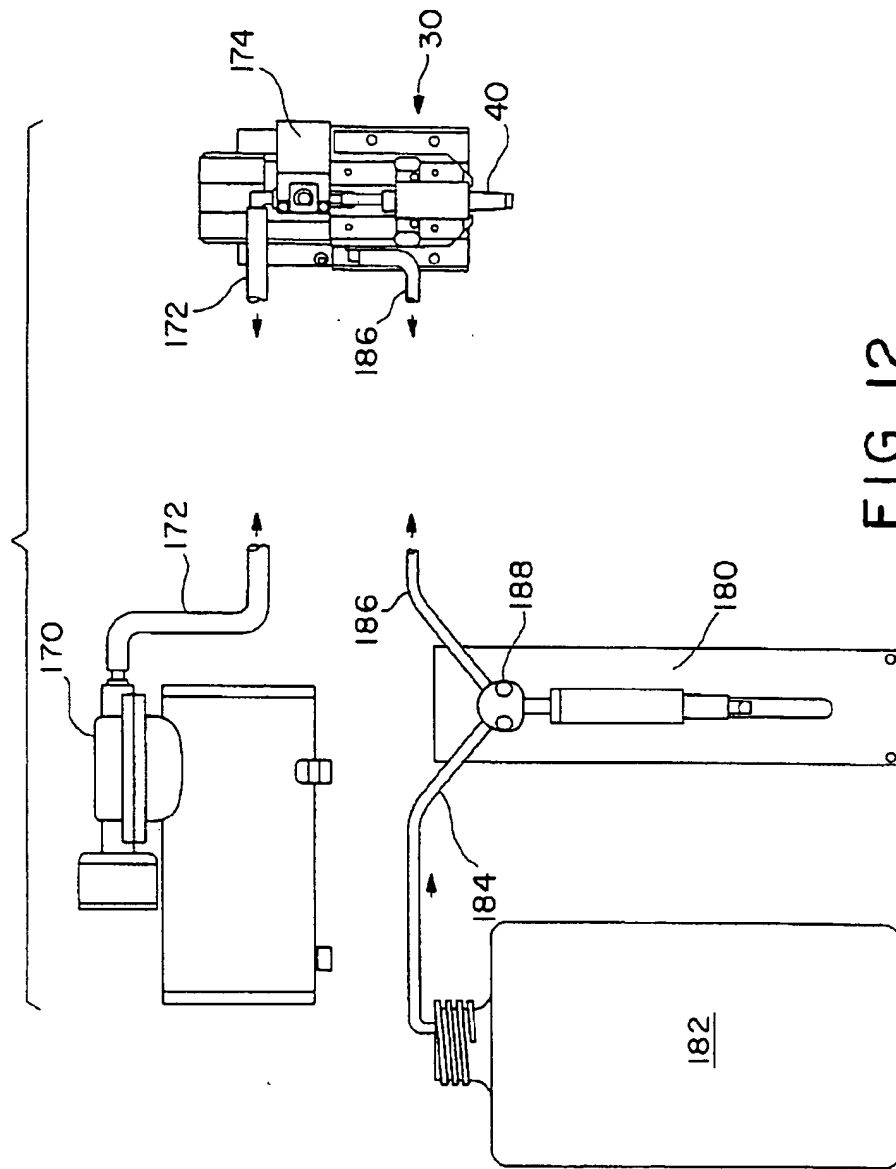


FIG. 12



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US94/11090

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : B01L 11/00

US CL : Please See Extra Sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 73/864,01; 118/300; 422/63, 65, 67, 99, 100; 424/3; 427/4; 436/46, 54, 63, 174, 180

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 4,224,277 (MACHO ET AL) 23 September 1980.	1-30
A	US, A, 5,009,185 (STOKES ET AL) 23 April 1991.	1-30
A	US, A, 5,231,029 (WOOTTON ET AL) 27 July 1993.	1-30
A	US, A, 4,305,722 (KUNZ) 15 December 1981.	25-30
A	US, A, 5,225,325 (MILLER ET AL) 06 July 1993.	25-30
X	US, A, 4,042,999 (TRANTAFYLLOU) 23 August 1977, see figure 9.	31-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	* T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
* A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
* E earlier document published on or after the international filing date	* Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
* L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* Z document member of the same patent family
* O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
* P documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

01 APRIL 1995

Date of mailing of the international search report

18 APR 1995

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

JAN M. LUDLOW

Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)\*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

li. national application No.  
PCT/US94/11090

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FISHER SCIENTIFIC CATALOG, published 1988, pages 168-169, see "Flame Spreaders" and "Burner Wing Top for Glass Bending".	31-33

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet)(July 1992)\*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. application No.  
PCT/US94/11090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:  
US CL :

73/864.01; 118/300; 422/63, 65, 67, 99, 100; 424/3; 427/4; 436/46, 54, 63, 174, 180

Form PCT/ISA/210 (extra sheet)(July 1992)

フロントページの続き

(72)発明者 ジョーンズ, クリストファー, マイケル  
アメリカ合衆国 94596 カリフォルニア  
州 ウォルナット クリーク, スプリング  
ブルック ロード 1573番地

(72)発明者 カルラ, クリシヤン, エル  
アメリカ合衆国 94506 カリフォルニア  
州 ダンヴィル, キングスウッド ドライ  
ブ 4515番地

【要約の続き】

ライド上で洗浄／吹込みチップを介してガスを放出したりする。本着色装置と方法の構成要素は本発明の一部である。